PARIJS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN-PORT-ROYAL

12

Année 1973 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Michel DEBACQ

né le 17 Juillet 1943 à Laon (Aisne)

PARIJS

Présentée et soutenue publiquement le

TOLERANCE ET RESULTATS D'UNE POLYCHIMIOTHERAPIE PERIODIQUE étudiés à partir de 138 cancers bronchiques

Président : Monsieur le Professeur B. KREIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN-PORT-ROYAL

Année 1973

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Michel DEBACQ

né le 17 Juillet 1943 à Laon (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le

TOLERANCE ET RESULTATS D'UNE POLYCHIMIOTHERAPIE PERIODIQUE étudiés à partir de 138 cancers bronchiques

Président : Monsieur le Professeur B.KREIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme,

Qui par sa douceur, sa gentillesse,
m'a considérablement aidé à réaliser
ce travail.

Qu'il soit un témoignage de ma profonde
affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0008

A mes Parents,

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance et de mon affection.

A ma Famille.

A Monsieur le Professeur B. KREIS,

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

En hommage très respectueux.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris.

A Monsieur le Professeur Agrégé L.ISRAEL,

Qui nous a beaucoup aidé de ses conseils dans l'élaboration de ce travail.

En respectueux hommage.

A Monsieur le Docteur GIROULLE,

Chef du Service Départemental de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital de CHAUNY.

Qui nous a permis de réaliser ce travail en nous confiant les observations des malades de son service de l'Hôpital de CHAUNY.

Avec toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur FICHEUX,

Médecin-Directeur de l'Hôpital
Interdépartemental de SAINT-GOBAIN.

En remerciement de la compréhension
et de la sympathie qu'il nous a
manifestées lors de l'élaboration
de ce travail.

Aux Médecins du département de l'Aisne,

Q-ui ont si obligeamment collaboré à ce travail en m'apportant les précisions nécessaires sur le devenir des malades.

A Vous, Madame QUENNESSON et Mademoiselle LEFEVRE.

Pour votre aide efficace et aimable.

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes des bronches posent, dans tous les Services de Pneumo-Phtisiologie et de cancérologie, des problèmes toujours angoissants tant leur pronostic demeure exceptionnellement redoutable et tant leur nombre semble croître au fil des années.

Sans doute s'acharne-t-on en priorité à poser chez ces malades un diagnostic d'opérabilité, car la chirurgie demeure la seule méthode capable de donner, pour l'instant, des résultats encourageants et des survies à plus de 5 ans. Encore s'aperçoit-on que même au-delà de ce délai, des récidives ou des métastases continuent à "grignoter" les faibles pourcentages de "bons résultats apparents".

Quand le malade est récusé par le Chirurgien, on peut affirmer qu'il s'agit d'une condamnation définitive.

Cependant, deux méthodes permettent de ne pas abandonner ces patients à leur sort :

-1/ LA RADIOTHERAPIE, essentiellement par les radiations à haute énergie.

Les résultats immédiats en sont généralement favorables sur le plan de la dyspnée, des phénomènes infectieux

et de l'état général dans 60 à 70% des cas. Les images tumorales et péri-tumorales régressent de façon variable selon les formes anatomo-pathologiques.

Mais, dans l'ensemble, la survie moyenne est de l'ordre de 8 à 10 mois et 5 à 10% seulement des malades sont vivants après 3 ans.

- 2/ LA CHIMIOTHERAPIE, d'introduction plus récente dans l'arsenal thérapeutique des cancers broncho-pulmonaires est sans cesse enrichie de nouveaux produits.

Elle reste néanmoins, dans l'état actuel de nos connaissances, une méthode palliative appliquée en dernier recours sur des cancers trop évolués.

L'analyse critique des résultats de la chimiothérapie dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires est difficile et donne lieu à des interprétations divergentes tant ses effets sont inconstants et toujours transitoires.

Confrontés journellement avec ces problèmes, nous avons voulu, dans le cadre du recrutement du Centre Départemental de Pneumo-Phtisiologie de l'Aisne, à CHAUNY, étudier le devenir des cancéreux bronchiques, et tout particulièrement de la grande masse de ceux qui, récusés par la Chirurgie et la radiothérapie pour des raisons d'âge, d'état général, d'extension loco-régionale ou métastatique, d'accidents hémorragiques et infectieux, etc... étaient définitivement condamnés.

Pour que notre enquête soit aussi homogène que possible, nous avons choisi les malades admis entre le 1er JANVIER 1969 et le 1er MAI 1972, car, durant cette période, nous avons appliqué, de façon régulière à nos malades, une polychimiothérapie intermittente, homogène, dont les modalités seront détaillées plus loin.

Cette technique de polychimiothérapie périodique nous a été inspirée par le Professeur Lucien ISRAEL.

Au total, sur 138 cancers broncho-pulmonaires hospitalisés durant la période de référence, nous nous sommes attachés à étudier :

- 1/ la répartition selon :
  - . le sexe,
  - . l'âge
  - . les formes anatomo-pathologiques
  - . les modalités thérapeutiques :
    - chirurgie,
    - radiothérapie,
    - polychimiothérapie (avec les éventuelles associations) ou traitement symptomatique.
- 2/ Mais surtout les effets de la polychimiothérapie ;
  - . effets favorables d'une part sur l'évolution des signes cliniques et radiologiques des cancers broncho-pulmonaires.
  - . et aussi effets défavorables, dûs à la toxicité des produits.

PLAN

- INTRODUCTION

- CHAPITRE I : PRESENTATION DES MALADES.

  - Introduction : évolution de la Chimiothérapie au Centre départemental de l'Aisne,
  - Présentation
    - . Répartition suivant le sexe
    - . Répartition suivant l'âge
    - . Selon les formes anatomo - pathologiques
    - . Selon les différentes moda - lités thérapeutiques.

- CHAPITRE II : METHODE DE TRAITEMENT.

  1/ Traitement chimiothérapique
    - . Présentation des drogues
    - . Principes d'action :
      - poisons chromosomiques
      - poisons fusoriaux
    - . Posologie
    - . Complications
    - . Périodicité
      - traitement d'attaque
      - traitement d'entretien

2/ Traitement associé

. justification

. composition

3/ Résumé du traitement et de sa surveillance.

- CHAPITRE III : TOLERANCE

- Rappel de la toxicité des produits employés
- Examens complémentaires de surveillance
- Malades étudiés pour cette étude
- Résultats

- CHAPITRE IV : RESULTATS

1/ Taux de réponse radiologique

a) définition

b) malades considérés pour cette étude;

c) résultats

2/ Survies

a) selon le taux de réponse

b) selon les différentes formes anatomo-pathologiques

. malades considérés pour cette étude;

. résultats

3/ Discussion des résultats.

- Conclusion -

- BIBLIOGRAPHIE

- CHAPITRE PREMIER -

PRESENTATION DES MALADES

- CHAPITRE PREMIER -

PRESENTATION DES MALADES

I/ INTRODUCTION - UNITE DE LA THERAPEUTIQUE

Depuis 1969, la polychimiothérapie périodique a été adoptée à l'Hôpital de CHAUNY, Service de Pathologie Thoracique, comme traitement médical des cancers bronchiques. Toutes les autres méthodes de chimiothérapie qui avaient été tour à tour appliquées dans le même service, furent abandonnées au profit de cette dernière née, conseillée par le Professeur Lucien ISRAEL (Cf 57)

Les premières pratiquées avaient été la monochimiothérapie, puis la chimiothérapie légère à 3 antimitotiques. Les résultats n'avaient pas été concluants au point de vue objectif (Cf 3, 6, 24, 60). La survie de ces malades n'avait pas été augmentée d'une manière significative. Les résultats subjectifs par contre étaient plus encourageants : notamment le confort du malade se trouvait accru et le décès, ne survenait plus dans un tableau asphyxique dramatique comme auparavant.

La polychimiothérapie lourde séquentielle était également encourageante sur le plan de la survie ainsi que sur le plan du confort. Mais les accidents sanguins en limitent l'emploi, en gênent le déroulement.

Ces différentes techniques se heurtaient à un autre écueil : celui de la surveillance, comme il était possible du fait de l'administration per os des antimitotiques de poursuivre la thérapeutique à domicile, après la mise en route du traitement les malades rentraient chez eux et la suite était confiée au médecin de famille, ou encore au Centre de soins le plus proche : inconvénient d'un Centre de Pathologie Thoracique à clientèle essentiellement rurale, les malades étaient perdus de vue.

Depuis 1969 et l'introduction de la polychimio - thérapie périodique, les malades reçoivent leur traitement au Centre même et à cette occasion font l'objet d'un bilan complet; ce qui représente un avantage certain, le même théra - peute qui a institué le traitement peut suivre ses effets pendant tout le cours de la maladie.

Il nous a paru intéressant de dresser un premier bilan des résultats de cette polychimiothérapie périodique.

D'autre part, il nous a paru également intéres - sant d'étudier comment ce traitement qui n'est pas sans in - convénients a été supporté.

II/ CHOIX DES DATES

Pour cela, nous avons recensé tous les malades porteurs d'un cancer bronchique, hospitalisés dans le Service depuis le 1/1/1969, date d'introduction de cette technique, au 1/5/1972.

Cette dernière date a été choisie, arbitrairement certes, mais en tenant compte du fait qu'il nous fallait, pour que cette étude ait quelque valeur, un recul suffisamment long pour mieux juger des effets de cette thérapeutique. Ce recul est d'environ 45 mois pour les malades hospitalisés le 1/1/69,

mais il n'est que de 6 mois pour ceux hospitalisés en Mai 72.

Il est évident que c'est parmi ces derniers que nous trouverons un nombre important de malades toujours en vie. Aussi aurons-nous soin de ne pas faire entrer ces sur - vies dans les statistiques globales.

III/ PRESENTATION

Pour également mieux mettre en évidence les effets de la thérapeutique, il nous faut, maintenant, faire la dis - tribution des malades selon les différentes rubriques :

- Sexe,
- Age de survenue
- Formes anatomopathologiques.

A/ REPARTITION SUIVANT LE SEXE

Sur 138 malades nous n'avons recensé que 8 femmes, soit :

Hommes	94 %
Femmes	6 %

Large prédominance masculine que confirme d'au - tres statistiques (Cf 5). Sur 8 cas de cancers bronchiques féminins, rares sont les épidermoïdes : 2 cas. Le reste, soit 6 cas, est constitué par des adéno carcinomes dont 3 d'origine mammaire et 3 d'origine non déterminée.

Parmi les épidermoïdes féminins, aucune notion de tabagisme n'a été retrouvée. La constatation contraire est, par contre, très fréquente chez les hommes.

B/ REPARTITION SELON L'AGE (Tabl. n° 1)

Tous nos cas se situent dans un intervalle com - pris entre 30 et 89 ans, avec un pic dans la décennie 60 - 69 ans (47 cas soit 34%). Alors qu'une statistique globale don-

REPARTITION SELON L'AGE

tableau N° 1

AGE	Nb de cas	%
Malades âgés de 30 à 39 ans	2	1,5
Malades âgés de 40 à 49 ans	12	8,7
Malades âgés de 50 à 59 ans	32	23
Malades âgés de 60 à 69 ans	47	34
Malades âgés de 70 à 79 ans	41	29
Malades âgés de 80 à 89 ans	4	3

REPARTITION SELON LA

FORME ANATOMO - PATHOLOGIQUE

FORME	Nb de cas	%
Epidermoïdes matures	49	35,5
Epidermoïdes Immatures	22	16
Anaplasiques à petites cellules	11	8
Adéno-carcinomes	11	8
Non précisée	45	32,5

tableau N° 2

née par le Professeur BARIETY donne un pic dans la décennie 50-59 ans. Donc une moyenne d'âge plus grande pour nos malades. Une large majorité de 79 cas se situe dans la tranche 50-69 ans. Donc, et ceci est d'importance, c'est en grande partie dans la population active, qui peut être facilement contrôlée par les différentes médecines préventives (Dispensaire, Médecine du Travail etc...) que se trouve la majorité des cancers pulmonaires recrutés. Une détection précoce pourrait être envisageable par ces organismes et, partant, une thérapeutique plus précocement appliquée : notamment la chirurgie qui reste le traitement de choix pour les cancers peu développés et celui qui permet les plus longues survies.

Parmi les cas compris entre 30 et 39 ans nous avons 2 malades : I anaplasique à petites cellules; chez l'autre malade nous n'avons pu mettre en évidence la forme anatomo-pathologique. Mais l'évolution particulièrement brève et l'aspect radiologique laissent à supposer qu'il s'agissait de la même forme cellulaire.

L'autre tranche d'âge extrême, celle de 80 à 89 ans comporte 4 malades qui, en raison même de l'âge, n'ont reçu d'autre thérapeutique que symptomatique.

Il en a été de même pour une grande partie des malades de 70 à 79 ans. Pour ces raisons d'âge, et aussi par fois d'état général particulièrement médiocre, seuls 24 malades ont reçu une chimiothérapie; les autres, 17 cas, n'ont reçu qu'un traitement palliatif purement symptomatique. Malgré cela, cette absence de traitement spécifique, nous avons pu observer des survies spontanées de 8 mois.

C/ <u>POUR LES FORMES ANATOMO-PATHOLOGIQUES</u> (Tabl. N° 2), un premier résultat, dès l'abord, nous a paru étonnant : parmi les 138 cas, nous en avons 45, soit 32,5 % chez qui nous n'avons pas pu mettre en évidence la forme histologique.

L'évolution, l'aspect radiologique, voire bronchoscopique, plaidaient en faveur d'un cancer bronchique, mais les examens systématiques mis en oeuvre pour déterminer la forme cellulaire :

- Bronchoscopie avec broncho-aspiration
- Biopsie de l'élément suspect et, s'il y a lieu, biopsie pleurale, recherche de cellules malignes dans le liquide pleural,
- Biopsie de métastases éventuelles

sont, dans ces cas, restés sans résultat probant.

Néanmoins, ces formes anatomo-pathologiques blanches se rencontrent essentiellement dans les cancers distaux où la biopsie n'a pu être pratiquée, ou encore, éventualité fréquente, il s'agissait de sujets âgés chez qui il était dangereux de multiplier des examens agressifs.

Ces cas non déterminés au point de vue de l'anatomo-pathologie nous serviront à étudier le taux de réponse de la tumeur à la thérapeutique. Ils apportent cependant dans les résultats un flou dont il faudra tenir compte.

Les autres formes cellulaires se répartissent comme l'indique le tableau. Pourcentage important des épidermoïdes 51,5%, ce qui représente 71 cas dont 49 d'épidermoïdes matures et 22 d'épidermoïdes immatures.

Les anaplasiques à petites cellules et les adéno carcinomes secondaires se partagent à égalité les cas restants, soit 11 cas dans chaque catégorie, soit encore 8%.

Ces chiffres rejoignent ceux de statistiques récentes (Cf 50).

D/ <u>REPARTITION SELON LES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES</u> (Tabl. n° 3)

En dernier lieu, nous allons envisager la répartition de ces 138 cas, selon les différentes thérapeutiques

REPARTITION SELON LES DIFFERENTS MODES THERAPEUTIQUES

CHIRURGIE : tableau N° 3

	Nb de cas	%
Intervention chirurgicale	40	29
Thoracotomie simple	13	9,5
Exérèse	27	19,5
- Lobectomie	13	9,5
- Pneumonectomie	14	10

POLYCHIMIOTHERAPIE : tableau N° 4

Employée comme seul traitement	76	55
-Anatomie pathologique connue	49	
-Epidermoïdes	37	
-Anaplasiques à petites cellules :	7	
-Adéno-carcinomes	6	
-Anatomie pathologique non connue :	27	

administrées :

Trois solutions principales :

. Chirurgie
. Cobaltothérapie
. Polychimiothérapie

résument nos ressources actuelles. Il existe, bien sûr, des combinaisons entre ces différentes pièces maîtresses.

Mais la thérapeutique de choix, celle autour de laquelle tout s'ordonne, c'est encore la chirurgie. Les autres traitements sont toujours destinés aux laissés pour compte de la chirurgie.

Après le diagnostic étiologique, un des moments importants est de poser le diagnostic d'opérabilité. Il faut donc, avant toute chose, juger de l'extension locale de la tumeur par la bronchoscopie, de l'extension régionale en recherchant les adénopathies, des extensions à distance : métastases hépatiques, osseuses, cérébrales recherchées de parti pris.

Il faut également juger de l'état général du malade, des tares éventuelles dont il peut être porteur.

Enfin, il faut apprécier si son âge pourra lui permettre l'intervention et les conséquences qui résulteront de l'amputation d'un fragment ou de la totalité d'un poumon.

Si les résultats sont satisfaisants les malades sont confiés au chirurgien qui, après des investigations plus poussées, accepte ou récuse l'intervention.

Sur les 138 cancers bronchiques, 40 ont consulté le chirurgien, soit 29% au total qui ont subi une intervention : 13 n'ont eu qu'une thoracotomie exploratrice. Les lésions se sont révélées trop étendues ou inextirpables du fait de l'envahissement de gros vaisseaux, interdisant toute exérèse.

27 seulement ont bénéficié d'une véritable exérèse dont 13 lobectomies, 14 pneumonectomies. Nous retrouvons des chiffres similaires dans une statistique du Professeur DUBOST, Revue de la Tuberculose (1969, 33, n° 6, 731-750) Les chiffres sont là encore terribles; sur 138 cancers : 27 opérés, soit 19,5% qui ont eu un traitement permettant, seul, une espérance de survie supérieure à 5 ans.

Sur ces 27 cas opérés, 26 ont reçu une chimio - thérapie de complément, associée à l'acte chirurgical. Le traitement antimitotique est commencé avant l'intervention et poursuivi après. Ceci dans le but de réduire autant qu'il se peut le nombre de cellules malignes et d'anéantir les éléments à potentiel malin qu'aurait négligés l'acte chirurgical, soit au niveau de la lésion pulmonaire, soit encore au niveau des métastases, comme l'a d montré le Professeur L.ISRAEL (Cf 34).

De ces cas chirurgicaux associés à la polychimiothérapie, nous ne retiendrons que le problème de la toxicité des cytolytiques. Ces malades ont reçu, en effet, de longs traitements antimitotiques.

Il serait vain, d'autre part, de tenter une étude de la survie de ces malades, alors que notre champ de recul n'est que de 45 mois au maximum.

Outre ces 26 cancers, où la polychimiothérapie est venue comme complément d'un acte chirurgical, elle a été utilisée comme thérapeutique unique chez 76 malades, soit 55% des cas (Tabl. n° 4).

Parmi eux, seuls 49 avaient une forme anatomo pathologique précisée, le reste soit 27 cas, n'avait pas de signature histologique malgré les examens réitérés.

Les formes connues se répartissaient comme il suit:

Epidermoïdes	37 cas
Anaplasiques à petites cellules	7 cas
Adéno Carcinomes	5 cas

Nous verrons plus loin les résultats obtenus par la chimiothérapie sur ces différentes formes anatomo-pathologiques.

Quant aux formes non étiquetées par l'anatomie pathologique ayant reçu un traitement polychimiothérapique nous nous en servirons pour l'étude du taux de réponse : c'est à dire l'étude de la régression des dimensions des images tumorales sous l'effet de la thérapeutique.

La cobaltothérapie a une importance nettement moindre dans notre arsenal thérapeutique. Elle a été utilisée dans 9 cas.

Dans un cas seulement elle a été utilisée comme unique traitement. Il s'agissait d'un cancer épidermoïde de la trachée particulièrement étendu. Il fallait une thérapeutique agissant rapidement. Ce malade, toujours en vie, présente maintenant un an de survie.

Les 8 autres cas ont été traités en association avec la polychimiothérapie. Il s'agissait pour 3 d'entre eux, d'anaplasiques à petites cellules,

pour 4 d'entre eux d'épidermoïdes,

pour un seul d'un adéno carcinome,

malades porteurs, le plus souvent, d'un cancer déjà étendu qui nécessitait un traitement d'action rapide et qui ne présentaient pas d'antécédents hémoptoïques.

A la fin de ce chapitre, il est possible de dessiner un profil des malades qui ont reçu de la polychimiothérapie.

Tout d'abord, et ceux-ci constituent nos meil - meurs résultats, les cas qui ont été traités par chirurgie et polychimiothérapie associées. Meilleurs résultats parce qu'il s'agissait des cas les moins évolués, ceux qui ont été jugés opérables, en grande majorité des épidermoïdes.
Mais le succès relatif n'est pas tant à mettre au compte de la chimiothérapie qu'à celui de la chirurgie. Le traitement antimitotique ne fut que complémentaire.

Pour les autres, la majorité, il s'agit des cas les plus mauvais : les cancers déjà étendus, avec métastases déjà cliniquement évidentes, à l'état général désastreux, à l'âge avancé, porteurs de ce fait, de tares nombreuses.

Pour eux le traitement par polychimiothérapie ne fut que palliatif, les résultats s'en ressentiront.

- CHAPITRE II -

MODE DE TRAITEMENT

- CHAPITRE II -

THERAPEUTIQUE

- METHODE DE TRAITEMENT -

La presque totalité de nos malades a reçu une polychimiothérapie périodique à cinq produits anticytocyques. Un seul a eu un traitement chirurgical sans complément médical, un seul également un traitement à base uniquement de rayons à haute énergie.

Tandis que :

- 8 ont eu une association cobaltothérapie et polychimiothérapie;
- 26 chirurgie et polychimiothérapie complémentaire;
- 76 une polychimiothérapie comme unique traitement.
- Soit, au total, 110 malades qui ont reçu des antimitotiques.
- Il reste 18 malades qui, pour des raisons d'âge ou d'évolution mortelle particulièrement rapide n'ont pas reçu de traitement spécifique.

Nous allons voir en détail en quoi consiste cette polychimiothérapie.

Elle comprend, tout d'abord, une association de 5 antimitotiques qui forment l'essentiel de la thérapeutique.

Mais à celle-ci est associée, surtout pour en éviter les inconvénients ou en diminuer les risques, une thérapeutique que nous qualifierons de complémentaire : anti inflammatoires, anabolisants.

En outre aux médications précédentes nous ajoutons pratiquement toujours un traitement antibiotique pour juguler les surinfections fréquentes et à craindre au niveau du foyer prolifératif ou à son contact immédiat et, aussi parfois, chez ces sujets aux défenses immunitaires amoindries, pour empêcher la survenue de surinfections plus générales.

- PRESENTATION DES DROGUES -

PRINCIPES D'UTILISATION

Cinq antimitotiques sont utilisés, choisis de façon telle que leur mode d'action soit différent et qu'ainsi n'apparaissent pas des lignées cellulaires résistantes à l'un ou plusieurs produits (Cf 35).

Cette hypothèse inspirée par les exemples de la chimiothérapie antituberculeuse avec les phénomènes de résistance qu'elle a entraînés, a été en partie vérifiée par l'utilisation déjà ancienne de la chimiothérapie anticancéreuse (Cf Poumon & Coeur, 1968, n° 3 T XXIV - + ISRAEL).

Les résultats de la chimiothérapie à un seul antimitotique, et de celle, légère à trois antimitotiques, s'ils furent encourageants sur le plan fonctionnel, s'avérèrent désespérants quant à la survie. Aucune augmentation importante n'était notée. Après une phase d'action manifeste, où la régression des images tumorales était notée, plus ou moins longue, tout se passait comme si rien ne contrôlait plus l'évolution tumorale, comme si le traitement n'agissait plus (Cf 33, 34, 35).

Pour pallier ce phénomène de résistance et pour atteindre également la cellule cancéreuse dans le foyer tumo-

ral, cinq antimitotiques à doses élevées sont nécessaires. Le cancer bronchique est là un adversaire coriace.

Le problème était tout différent pour les initiateurs de la polychimiothérapie : les hématologues. Dans les leucémies, là où la chimiothérapie fut employée en premier lieu, la cellule pathologique circulait dans le sang et entrait directement en conflit avec la drogue. Des doses moins élevées se révèlaient très actives.

Toutes ces raisons expliquent l'introduction d'une nouvelle polychimiothérapie séquentielle lourde. Elle associait 7 ou 8 antimitotiques. Ils étaient administrés d'une façon séquentielle, distribuée selon une certaine séquence.

Les résultats se révèlèrent plus parlants mais la toxicité vis à vis de la lignée sanguine et les accidents survenus, empêchèrent la poursuite du traitement.

Ces considérations firent naître la polychimiothérapie périodique à cinq produits, donc en assez grand nombre pour éviter le problème des résistances, administrés d'une manière périodique, à intervalles plus ou moins longs pour éviter les accidents sanguins : leucopénie, thrombopénie, voire anémie.

- PRODUITS UTILISES ET PRINCIPES D'ACTION -

Les produits antimitotiques se rangent en deux grands groupes définis par leur mode d'action.

1/ LES POISONS CHROMOSOMIQUES

a) Dont font partie les agents alcoylants : qui comportent des groupements alcoyles très réactifs et qui réagissent avec certains groupes chimiques des protéines. Leur mode d'action, s'apparentant fortement avec celui des

rayons X, leur a valu le nom de radiomimétiques.

L'effet biologique qui en résulte est l'inhibition des mitoses par inhibition de la replication de l'ADN.

Le Cyclophosphamide est le seul utilisé dans la polychimiothérapie.

b) Dont font partie également les Antimétabolites

Ils agissent, eux, par un processus de substitution de certains constituants entrant dans la formation de l'ADN.

Sont employés :
- un antifolique : Amethoptérine
- un antipyrimidine : le Fluoro Uracile

c) Enfin en font partie : les Antibiotiques
dont le mode d'action est mal expliqué. Celui que nous utilisons : la Rufochromomycine.

Le deuxième grand groupe est constitué par :

2/ LES POISONS FUSORIAUX -
qui n'atteignent pas la synthèse de l'ADN mais qui bloquent la division cellulaire au stade de la métaphase en inhibant la formation du fuseau.

Dans ce groupe un seul produit est utilisé : la Vincaleucoblastine, alcaloïde de Vinca Rosea.

Nous envisagerons plus loin le problème des corticoïdes qui sont également utilisés dans le mode de polychimiothérapie. Ils peuvent être rangés dans cette série d'antimitotiques, mais leur rôle plus complexe ne permet pas de les adjoindre spécifiquement dans les catégories de produits cités plus haut (Cf 49).

En résumé, cette technique de polychimiothérapie fait appel à 5 produits :

- Cyclophosphamide
- Amethoptérine
- Fluoro-uracile
- Rufochromomycine
- Vincaleucoblastine.

Leur mode d'administration est exclusivement intra veineuse. Elle se fait dans la tubulure d'une perfusion de sérum glucosé isotonique 500 cc, de 10 minutes en 10 minutes en injection lente.

- POSOLOGIE -

La posologie de la Rufochromomycine est la même pour tous les malades, de 200 gamma.

Celle du Velbé l'est également. Après une première injection de 6mg pour tester la tolérance, la dose est uniformément fixée à 10 mg pour le reste du traitement.

Pour les autres antimitotiques, les doses sont fournies par des abaques, selon la surface corporelle du malade, calculée à partir du poids et de la taille du malade.

- Cyclophosphamide 600 mg /m^2
- Amethoptérine 30 mg /m^2
- Fluoro Uracile 600 mg/ m^2

L'emploi d'aussi fortes doses de cinq antimitotiques entraîne des effets secondaires qui parfois sont graves et obligent à un arrêt momentané de la thérapeutique. Ces troubles, souvent précoces, sont réunis dans le tableau ci-contre.

Du fait de la survenue de ces troubles, nous avons dû baisser les doses de Cyclophosphamide, d'Amethoptérine et

du Fluoro Uracile d'un 1/3 de la posologie, indiquée plus haut.

COMPLICATIONS

Nous pouvons diviser les complications dûes aux antimitotiques en 5 groupes.

1/ Troubles digestifs : nausées, diarrhées; surtout l'apanage de l'Amethoptérine, du Fluoro Uracile, de la Vinca leucoblastine. Les nausées étant surtout le fait de l'Amethoptérine.

2/ Alopécie : dûe au Cyclophosphamide.
Elle se rencontre dans notre série de malades, préjudiciable pour l'esthétique surtout chez les femmes, mais temporaire, la repousse des cheveux s'effectuant en quelques mois.

3/ Cystites hémorragiques dûes uniquement au Cyclophosphamide. Jamais rencontrées dans notre série.

4/ Les névrites : qui se rencontrent essentiellement avec la Vinca leucoblastine. Jamais rencontrées dans notre série.

5/ Troubles de la lignée sanguine : soit qu'ils se manifestent par une diathèse hémorragique, ou encore par une anémie isolée (surtout le fait de l'Amethoptérine) ou une leucopénie et thrombopénie, incidents relativement fréquents. Leur étude particulière sera envisagée plus loin, dans le cadre de la tolérance de la chimiothérapie.

6/ Signalons aussi 2 cas d'escarres graves au niveau du pli du coude par diffusion des produits dans le tissu sous cutané chez des sujets aux veines fragiles.

PERIODICITE DU TRAITEMENT

C'est une autre caractéristique de cette polychimiothérapie.

NOM COMMUN	NOM COMMERCIAL	LEUCOPENIE	DIATHESE HEMORRAGIQUE	THROMBOPHLEBITE	ANEMIE	NAUSEES	ULCERATIONS MUQUEUSES	DIARRHEE	CHUTE DES CHEVEUX	CYSTITE HEMORRAGIQUE	NEVRITE
CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN	++				+			+++	+++	
METHOTREXATE	METHOTREXATE	+++	++		+++		+++	++	+		
FLUORO-URACILE	S.FLUORO-URACILE	++	++			+++	+++	++	+		
VINBLASTINE	VELBE	++						++	+++		++

\+ Rare et irrégulier

++ Fréquent et intense

+++ Très fréquent et sévère

1/ Traitement d'attaque

Dès le diagnostic posé, après un bilan hématologique préalable, le traitement est mis en route.

Le rythme est de une perfusion par semaine, pendant 4 semaines. Ensuite les intervalles entre deux perfusions s'allongent et nous passons au

2/ Traitement d'entretien.

Les perfusions n'ont plus lieu que tous les 15 jours pendant environ 2 mois, puis tous les mois pendant le reste du traitement, c'est à dire indéfiniment.

La périodicité se différencie sur ce point, de celle préconisée par le Professeur Lucien ISRAEL : il conseillait d'espacer les perfusions de 15 jours et de maintenir ce rythme indéfiniment (50).

Mais ce rythme ne peut être maintenu dans un cadre tel que celui de l'Hôpital de CHAUNY. La clientèle y est essentiellement rurale et les malades habitent souvent très loin de l'Hôpital. Il est donc difficile de les convoquer tous les 15 jours, pour une hospitalisation d'au moins 5 jours, temps nécessaire pour pratiquer les examens de surveillance et les perfusions. Seuls 3 malades de CHAUNY même, peuvent actuellement bénéficier de leur perfusion en externe tous les 15 jours.

Dans la pratique, les malades convoqués subissent un examen complet : surveillance de l'état général, recherches de métastases, ainsi que les examens complémentaires :

. N.F.S. - VSG
. Urée - Glycémie
. Phosphatases
. Radio pulmonaire

Le lendemain le malade reçoit sa perfusion d'antimitotiques.

Le surlendemain il reçoit une perfusion de traitement complémentaire dont nous analyserons les composants plus loin.

Le 4ème jour est pratiqué un nouveau bilan clinique et biologique.

Le 5ème jour le malade rentre chez lui pour un mois.

Accélérer le rythme de convocation présenterait évidemment l'intérêt d'appliquer une thérapeutique plus intensive, donc plus efficace, mais aussi des inconvénients majeurs :

- des transports nombreux pour ces malades à l'état général le plus souvent précaire,
- une sujétion pour eux, obligés de s'absenter, de quitter leur milieu familial pour une semaine avec les conséquences dépressives que cela entraîne,
- une autre raison, plus technique celle là, l'encombrement du service qui, du fait du petit nombre de lits, ne peut recevoir cette surcharge de patients.

Toutes ces raisons expliquent cette périodicité mensuelle pour le traitement de fond. Raisons qui ne dépendent pas de la volonté du thérapeute.

Ce type de traitement avec cette périodicité est appliqué comme polychimiothérapie palliative. Les modalités en sont les mêmes dans la polychimiothérapie complémentaire d'une intervention chirurgicale. Dans ce cas les perfusions commencées avant l'intervention sont reprises ensuite.

TRAITEMENT ASSOCIE

Pour pallier les inconvénients des produits antimitotiques, un traitement complémentaire est annexé au trai-

tement anticancéreux. Il s'agit d'un traitement purement symptomatique.

Pour combattre les nausées et diarrhées, dans la perfusion qui sert de support à la polychimiothérapie, nous ajoutons de la Métoclopramide à raison de 20 mg.

Nous y ajoutons également 200 mg d'Héparine pour éviter les accidents thrombo emboliques.

De même, pour empêcher l'apparition d'une hyper ammoniémie lors de la destruction cellulaire : 5g d'Alpha cétoglutarate d'Ornicétil.

De la même façon, la perfusion contient une ampoule de Méthyl-6-Prednisolone.

Le lendemain de cette perfusion, le malade reçoit une nouvelle perfusion contenant 1000 gamma de Vitamines B12 et 250 mg de Vitamine B6 pour prévenir les névrites.

Pour diminuer la toxicité de l'Améthoptérine, 5 cc d'acide folinique y sont ajoutés, son antidote.

En plus de ce traitement également périodique, le malade reçoit un traitement quotidien par un anabolisant: le Fluoxymestérone et un traitement corticoïde.

Le Fluoxymestérone a pour but de stimuler l'érythropoïèse et de protéger l'hématopoïèse.

Les corticoïdes sont administrés sous forme de Méthyl-6-Prednisolone. Ce traitement a été contesté au début de son application. La crainte qu'il ne déprime davantage les défenses immunitaires des malades en limitait l'emploi.

En fait, il a été montré (Cf 49) que, si les corticoïdes déprimaient les défenses immunitaires, ils présentaient par ailleurs beaucoup davantages.

Ils possèdent une action antimitotique.

L'action anti inflammatoire est également importante et manifeste. Autour de la tumeur il existe toujours une part de phénomènes inflammatoires qui contribuent à accentuer les troubles ventilatoires. Sous l'effet des corticoïdes ceux-ci régressent très rapidement.

Action antithermique, nombre de cancers évolués sont hyper fébriles, sans véritable infection. Les syndromes hyper fébriles répondent très bien aux corticoïdes.

En outre, le Méthyl-6-Prednisolone permet une reprise de l'appétit, donc de poids.

L'effet euphorisant améliore ces malades au psychisme souvent déprimé.

Ces deux derniers effets conjugés améliorent la tolérance du malade vis à vis des antimitotiques, en luttant contre l'asthénie et l'anorexie qu'ils entraînent.

Pour toutes ces raisons, en dehors des contre indications : diabète, hémorragies digestives, le Méthyl-6-Prednisolone est administré à tous nos patients quotidiennement à raison de 2 comprimés à 4 mg.

Sous réserve d'une surveillance assidue, ce traitement est très bien supporté. Dans notre série de 108 malades il n'y a eu qu'un ulcère gastrique, qui a régressé et disparu sous l'effet thérapeutique.

Pour éviter les infections, une antibiothérapie au long cours est ajoutée.

Nous pouvons résumer comme suit le traitement polychimiothérapique.

- 1° jour : arrivée dans le service :

  . Examens complémentaires
  . NFS - VSG
  . Phosphatases alcalines, acides
  . Clichés pulmonaires

- 2ème jour :

. Perfusion de sérum glucosé isotonique

avec
. 2 ampoules de Méprocloxamide.
. 2 ampoules d'Hémisuccinate de Méthyl-6-Prednisolone.
. Alpha cétoglutarate d'Ornicetil.
. Héparine : 200 mg

Dans la tubulure de cette perfusion, de 10 mn en 10 mn, injection lente de :

. Cyclophosphamide
. Améthoptérine
. Fluoro Uracile
. Vincaleucoblastine
. Rufochromomycine.

- 3ème jour : nouvelle perfusion de glucosé isotonique contenant :

. Vitamines B6 - B12
. Acide folinique
. Alpha cétoglutarate d'Ornicétil

- 4ème jour :

. Nouveau bilan
. Perfusion d'Alpha cétoglutarate d'Ornicétil.

- 5ème jour : sortie avec comme traitement de fond:

. Méthyl-6-Prednisolone 4mg x 2
. Fluoxynestérone 3 comprimés à 5mg par jour.

S'il s'agit d'un traitement d'attaque, les perfusions auront lieu une fois par semaine.

S'il s'agit d'un traitement d'entretien, elles auront lieu une fois tous les 15 jours pendant 2 mois, puis une fois tous les mois.

Avec ce type de traitement antimitotique et le traitement associé, les accidents sont rares. Les plus fréquemment rencontrés sont les diarrhées qui cèdent rapidement sous traitement. L'alopécie est également fréquente, mais sans gravité.

Pour ce qui est de la toxicité vis à vis des éléments sanguins, nous allons l'envisager maintenant.

- CHAPITRE III -

TOLERANCE

- CHAPITRE III -

LA TOLERANCE

Dans le rappel que nous avons fait des inconvénients de l'emploi de la polychimiothérapie, nous avons signalé les incidents d'ordre hématologique qu'elle pouvait entraîner. Nous allons les analyser maintenant pour, par leur étude, juger de la tolérance du traitement.

TOXICITE

. Les leucopénies sont provoquées par chacun des antimitotiques employés.

. Les thrombopénies sont surtout le fait de l'Amethoptérine et du Fluoro Uracile.

. Quant aux anémies, plus rares, elles sont essentuellement dûes à l'Amethoptérine.

Pour éviter ces troubles de la numération formule sanguine et les accidents, hémorragie, surinfection, qui peuvent en résulter, une surveillance hématologique, répétée, rigoureuse, est exercée.

Une Numération formule sanguine avant et après chaque perfusion est pratiquée.

La thérapeutique est suspendue si les leucocytes sont inférieurs à 3.000 /mm3 (reprise dès que le chiffre dépasse 4000) ou s'il existe une thrombopénie au dessous de 100.000 plaquettes par mm3, ou encore s'il se découvre une anémie inférieure à 3 Millions.

La surveillance hématologique est accrue et une numération formule sanguine faite tous les 2 ou 3 jours. Un traitement palliatif mis en oeuvre dès qu'il s'avère nécessaire (transfusions, antibiothérapie plus intensive).

Une fois les désordres sanguins jugulés, la polychimiothérapie est reprise.

Cette surveillance étroite permet de juger de l'action nette mais le plus souvent mineure, de la polychimiothérapie ; en voici un exemple pris parmi nos malades :

NUMERATION FORMULE SANGUINE

	La veille de la perfusion	Le lendemain
ERYTHROCYTES	4.I90.000	3.750.0000
LEUCOCYTES	10.200	3.600
PLAQUETTES	176.000	124.000

Une semaine après, la veille d'une nouvelle perfusion, la numération formule était la suivante :

Globules rouges	4.130.000
Leucocytes	9.800
Plaquettes	240.000

Ce qui illustre bien cette action extrêmement rapide, intense, de la thérapeutique et également les possibilités de régénération de la moelle osseuse.

MALADES ETUDIES

Pour étudier cette tolérance sanguine de la polychimiothérapie, nous avons considéré tous les malades ayant reçu ce traitement, associé ou non à la chirurgie ou à la cobaltothérapie.

Soit, au total, 110 malades. Deux dossiers étaient inutilisables, donc 108 cas.

RESULTATS

Parmi ces malades un seul décès par hypoplasie médullaire dont la thérapeutique était directement responsable.

Le traitement d'attaque était institué depuis 3 semaines, les deux premières perfusions s'étaient déroulées sans incident.

Après la 3° perfusion, qu'autorisaient l'examen clinique et hématologique :

Erythrocytes	3.600.000
Leucocytes	13.700
Plaquettes	172.000

apparition brutale d'un état hyperfébrile, d'hémorragies diffuses, notamment d'hémoptysie directement responsable du décès par leur abondance.

La numération formule expliquait cet état alarmant :

Globules rouges	3.040.000
Leucocytes	1.700
Plaquettes	80.000

Il s'agissait néanmoins d'un terrain particulièrement fragile : sujet de 40 ans, éthylique de longue date, à l'état général médiocre. Les examens cellulaires de la broncho-aspiration étaient demeurés négatifs.

Pour les 107 autres, la toxicité fut considérablement moindre et se marqua par une brève interruption du traitement.

Chez 52 malades, soit 48 %, il y eut, au minimum, une suspension temporaire du traitement :

pour anémie	:	2 cas
pour leucopénie	:	35 cas
pour thrombopénie	:	10 cas
pour troubles associés	:	5 cas

Nous appelons troubles associés la réunion d'une thrombopénie et d'une leucopénie, voire toute autre possibilité et association entre anémie, leucopénie, thrombopénie.

La plus grande cause de suspension se trouve être la leucopénie avec 35 cas, nettement moindre la thrombopénie avec 10 cas, exceptionnellement mis en cause fut l'anémie, de même l'association des différents troubles.

La durée des suspensions se révèle être extrêmement parlante. Nous envisageons toutes les interruptions que nous avons relevées : il y a de nombreux malades chez lesquels plusieurs interruptions temporaires s'avérèrent nécessaires :

Une interruption	: 39 cas
Deux interruptions	: 13 cas

Pour la durée :

une semaine	24 fois
deux semaines	20 fois
un mois	8 fois
plus d'un mois	13 fois

Dans la dernière rubrique, sont classés tous les malades pour qui nous n'avons pu reprendre le traitement en raison d'un état général mauvais, d'un décès survenu peu de temps après la dernière perfusion, non imputables à la thérapeutique.

Les interruptions de une et deux semaines regroupent donc la majorité des cas : 44 fois sur un total de 65.

Dans 52 fois la reprise de la thérapeutique a été possible après effacement des désordres sanguins, sous réserve d'espacer davantage les perfusions.

Dans 13 fois l'arrêt fut définitif, toujours pour des raisons autres qu'hématologiques.

Se pose maintenant le problème de savoir quand survient cette nécessité d'interrompre le traitement.

Seule, ici, est prise en considération la première suspension. Le temps, en semaines, est noté à partir du premier jour du traitement.

Les résultats sont les suivants :

2° semaine	4 cas
3° semaine	12 cas
4° semaine	19 cas

2° mois	5 cas
3° mois	3 cas
4° mois	3 cas
5° mois	2 cas
6° mois	0
7° mois	1 cas
8° mmois	1 cas
9° mois	1 cas

Les chiffres sont explicites : la grande majorité des suspensions thérapeutiques intervient pendant le premier mois avec 31 cas sur 51.

Parmi ces 31 suspensions, plus de la moitié, 19 cas se situent à la 4ème semaine, ce qui correspond à la dernière perfusion du traitement d'attaque.

Comme il était prévisible, les incidents sanguins surviennent lors du traitement d'attaque où les perfusions sont le plus rapprochées, où l'activité médullaire ne peut totalement réparer les désordres sanguins.

A partir du 3° mois, du fait de l'espacement des perfusions, les suspensions sont moins nombreuses et sont plus le fait de la dégradation de l'état général par l'évolution inexérable de la maladie.

Un premier bilan peut être dressé.

La toxicité de la polychimiothérapie périodique apparaît minime, sa tolérance excellente.

S'il y a un grand nombre de suspension des perfusions elles surviennent dans la période de traitement in-

tensif; elles sont brèves et ne dépassent que rarement 15 jours.

Elles sont, pour le plus, au nombre de 2 chez le même malade.

Les traitements de longue durée le confirme.

Sur 24 traitements supérieurs à 6 mois, il n'y eut que 13 interruptions, proportionnellement moins que dans le tout venant, compte tenu de la durée du traitement.

Signalons un cas particulier d'un traitement de 2 ans sans aucune suspension thérapeutique.

Nous pouvons donc conclure à une très faible toxicité sanguine de la polychimiothérapie périodique, malgré l'agressivité des produits employés; innocuité dûe précisément à la périodicité des perfusions qui permet une régénération de l'hématopoïèse dans l'intervalle de deux traitements.

- CHAPITRE IV -

RESULTATS

SURVIE

TAUX DE REPONSE

- CHAPITRE IV -

RESULTATS

Nous envisagerons les résultats objectifs de la polychimiothérapie, chiffrés.

Deux méthodes peuvent en rendre compte :

. Le taux de réponse radiologique qui objective la réaction de la tumeur à l'agression thérapeutique;

. L'étude de la survie des malades.

LE TAUX DE REPONSE

Chaque fois que nous avons pu lefaire, nous avons mesuré le volume de la tumeur sur le film radiographique; ce qui ne fut pas toujours aisé.

Il est même parfois difficile dans une image parenchymateuse complexe de définir avec exactitude ce qui appartient véritablement à la tumeur et ce qui constitue les conséquences de la tumeur : troubles ventilatoires, réactions pleurales. Dans ces cas litigieux nous nous sommes efforcés à trouver, avec le plus d'exactitude possible, les limites précises de la masse tumorale.

Nous n'avons rencontré qu'une seule fois la tumeur ronde, intra parenchymateuse, dont les limites se des-

sinaient nettement.

Le plus souvent, il s'agissait de tumeurs ovalaires aux contours noyés dans les troubles ventilatoires.

Néanmoins, dans tous les cas, nous avons évalué le taux de réponse en calculant le produit de deux diamètres de l'image radiologique de la masse tumorale et en étudiant les variations de ce produit au cours de l'évolution.

Le premier chiffre a été calculé au temps 0, au moment où la thérapeutique a été commencée, puis tous les mois.

4 groupes ont ainsi été définis parmi nos malades:

- Taux de réponse à 100% : disparition complète de l'image;

- Taux de réponse supérieur à 50% : le volume tumoral a régressé de plus de 50%;

- Taux de réponse compris entre 25 et 50% : la tumeur a régressé de moins de la moitié et de plus du quart du volume initial;

- Taux de réponse incertain ou nul : la tumeur a régressé de moins de 25%, ou n'a subi aucune modification sous thérapeutique ou même a vu ses dimensions augmentées. Dans les deux premiers cas, il ne s'agit pas véritablement d'un effet nul puisque la tumeur a régressé, ou même est restée stationnaire, ce qui sans conteste, est le fait du traitement mais ces variations, ces effets sont trop minimes pour être homologués comme résultat vraiment satisfaisants.

Les troubles ventilatoires, comme unique image pathologique : atélectasie segmentaire ou lobaire ou troubles ventilatoires moins importants, ont été classés dans la catégorie taux de réponse inférieur à 50% lorsqu'ils ont disparu totalement sous l'effet du traitement.

MALADES CONSIDERES

Les malades qui sont entrés dans cette étude sont ceux qui ont reçu comme unique traitement la polychimiothérapie. Nous avons réuni ainsi 72 malades, tous décédés, dont la forme anatomo-pathologique avait été précisée ou non. Il est évident que ces derniers apportent un élément d'incertitude dans nos chiffres.

Deux grands groupes, parmi ces malades, ont pu être déterminés selon le taux de réponse :

. Ceux qui ont répondu à la thérapeutique, qui ont vu leur tumeur régresser de plus de 25%,

. Ceux qui n'ont pas répondu au traitement,

Les résultats furent les suivants :

. Cas ayant répondu : 25 soit 34,7 %

. Cas n'ayant pas répondu : 47 soit 65,2 %

Si nous considérons maintenant la répartition selon les catégories définies plus haut, les constatations suivantes s'imposent :

Exceptionnelles les disparitions complètes de l'image : 3 cas sur 72.

Peu de diminution de l'image supérieure à 50% : 8 cas soit 11 %.

La majorité des cas " ayant répondu " se situe dans la série : taux de réponse compris entre 25-50% : 14 cas soit 19,5%.

L'énorme majorité des cas 47 soit 65,2% n'ont pas répondu.

Après cette classification globale selon la réponse des tumeurs à la thérapeutique, nous allons voir à quel moment la régression est survenue et quelle a été sa durée.

Nous considérons le moment où la régression maximale a été obtenue, celui où la taille de l'image tumorale était minimale.

Sur les 25 cas qui ont répondu :

. Pour 22 cas ce fut à la fin du premier mois,
. Pour 3 cas ce fut à la fin du 2ème mois.

L'action de la thérapeutique se fait donc sentir dès la fin du premier mois, qui correspond à la fin du traitement d'attaque où les perfusions sont le plus rapprochées, où la thérapeutique est la plus intensive. L'action bénéfique du traitement est parallèle à la toxicité : au maximum d'efficacité correspond le maximum de toxicité.

Quant à la durée de cette régression, nous la calculons à partir du moment où la taille de la tumeur est la plus réduite jusqu'au moment où la tumeur reprend inexorablement sa croissance.

Le tableau ci-dessous indique les résultats obtenus pour les 25 cas où l'action du traitement a été manifeste.

DUREE EN MOIS	NOMBRE DE CAS
1 mois	7
2 mois	5
3 mois	5
4 mois	8

La durée totale de la régression est brève. La tumeur se maintient à son plus petit volume pendant, au plus, 4 mois et, au moins, un mois.

Soit encore une durée moyenne de régression de 2,6 mois; la médiane étant à 3 mois.

Après cette réponse à la thérapeutique rapide mais brève, la tumeur reprend sa croissance.

L'espacement des perfusions est, sans doute, responsable de cette brièveté d'action. Des traitements plus rapprochés empêcheraient la possibilité d'une multiplication cellulaire. Cet espacement trop important peut être la cause du développement de souches cellulaires résistantes.

ETUDE DES SURVIES

Mais le fait que la tumeur régresse sous l'effet du traitement, signifie-t-il une augmentation de survie pour le malade ?

Des tableaux indiquement les résultats obtenus.

Nous avons exclu de ces statistiques les malades encore en vie. Ce qui donne :

. 25 cas pour les malades répondant à la thérapeutique,

. 41 cas pour ceux qui ne répondent pas.

Les résultats sont assez significatifs. Il y a un pourcentage plus important de vivants à 3-6-9 mois chez les malades qui répondent au traitement.

Les extrêmes également sont significatifs, alors qu'ils sont de 1-9 mois pour ceux qui ne répondent pas, ils sont de 1-16 mois pour ceux qui répondent.

SURVIE

MALADES PRESENTANT UNE IMAGE RADIOLOGQUE MESURABLE OU APPRECIABLE.
traités par polychimiothérapie uniquement
anatomie pathologique connue ou non
SURVIE DE CEUX QUI REPONDENT AU TRAITEMENT : sur 25 CAS

Survie (mois)	Nb de cas	%
Survie à 3 mois	20	80
Survie à 6 mois	13	52
Survie à 9 mois	9	36
Survie à 12 mois	4	16
Survie à 16 mois	1	4
Survie à 24 mois	0	0

Survie moyenne	6,9 mois
Extrêmes	1-16 mois
Médiane	6 mois

SURVIE

malades présentant une image radiologique mesurable ou appréciable.
traités par polychimiothérapie uniquement
anatomie pathologique connue ou non.
SURVIE DE CEUX QUI NE REPONDENT PAS AU TRAITEMENT : Sur 41 cas

SURVIE (mois)	Nb de cas	%
Survie à 3 mois	22	54
Survie à 6 mois	9	22
Survie à 9 mois	3	7,3
Survie à 12 mois	0	0

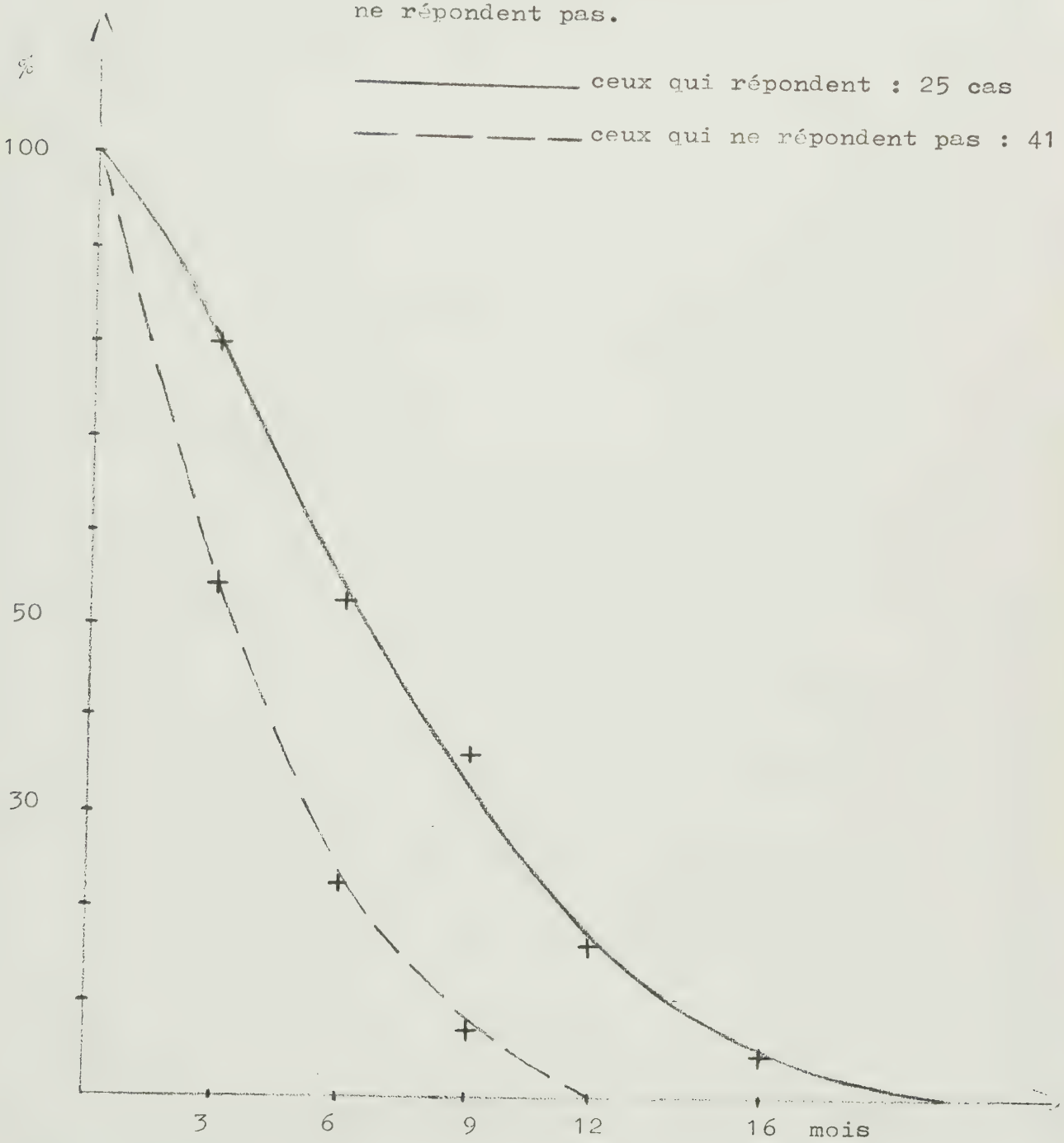
Survie moyenne	3,6 MOIS
Extrêmes	1-9 mois
Médiane	3 mois

Malades tous décédés

Comparaison entre la survie des malades qui répondent à la thérapeutique et de ceux qui ne répondent pas.

———————— ceux qui répondent : 25 cas

— — — — — ceux qui ne répondent pas : 41 cas



La survie moyenne est de 3,6 mois pour les premiers, elle est de 6,9 mois pour les seconds.

3,3 mois d'écart en faveur de ceux qui répondent. Cette différence marque assez l'efficacité du traitement dont l'action signalée par l'effacement de la tumeur est marquée par l'amélioration du temps de survie.

SURVIE SELON LES DIFFERENTES FORMES ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

Après avoir étudié la survie selon le taux de réponse, nous allons maintenant voir quelle est la survie selon les différentes formes anatomo-pathologiques.

MALADES CONSIDERES

Ce sont ceux dont nous avons déterminé la forme antomo-pathologique et qui ont reçu la polychimiothérapie comme unique traitement. Nous n'avons considéré que les malades décédés.

Il s'agit toujours de la survie calculée en mois à partir du moment où la thérapeutique a été appliquée.

Nous avons étudié la survie des malades selon les trois formes anatomo-pathologiques :

. Epidermoïdes matures et Immatures
. Anaplasiques à petites cellules
. Adéno carcinomes primitifs ou secondaires.

RESULTATS

- Pour les Epidermoïdes - matures et immatures réunis (les résultats sont d'ailleurs similaires dans les deux groupes), 32 cas ont pu être étudiés.

SURVIE

SELON LES DIFFERENTES FORMES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

CANCERS EPIDERMOIDES (matures et immatures)
traités par polychimiothérapie uniquement
Sur 32 cas, tous décédés.

SURVIE (mois)	Nb de cas	%
Survie à 3 mois	18	60
Survie à 6 mois	7	22
Survie à 9 mois	4	12,5
Survie à 12 mois	1	3
Survie à 16 mois	1	3
Survie à 24 mois	0	0

Survie moyenne	4,1 mois
Extrêmes	1-16 mois
Médiane	4 mois

SURVIE

SELON LES DIFFERENTES FORMES ANTOMO-PATHOLOGIQUES

CANCERS **ANAPLASIQUES A PETITES CELLULES**
traités par polychimiothérapie uniquement
sur 6 cas tous décédés

SURVIE (mois)	Nb de cas
Survie à 3 mois	6
Survie à 6 mois	3
Survie à 9 mois	1
Survie à 12 mois	0

Survie moyenne	6,5 mois
Extrêmes	1-10 mois
Médiane	7 mois

SURVIE

SELON LES DIFFERENTES FORMES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

ADENO-CARCINOMES
traités par polychimiothérapie yniquement
Sur 4 cas tous décédés

SURVIE (mois	Nb de cas
Survie à 3 mois	3
Survie à 6 mois	2
Survie à 9 mois	2
Survie à 12 mois	1
Survie à 16 mois	0

Survie moyenne	6,5 mois
Extrêmes	1 - 12 mois
Médiane	9 mois

Au 3ème mois, 60% étaient encore en vie, tandis qu'au 6ème mois, seuls 22%, pourcentage qui tombe à 3% au 12ème mois de traitement avec un seul cas survivant.

Ce qui fait une survie moyenne de 4,1 mois, avec une médiane à 4 mois, les extrêmes sont à 1-16 mois.

- Les anaplasiques à petites cellules -
ont été étudiés seulement sur 6 cas : donc les résultats n'ont pas une grande signification. Nous pouvons observer cependant que la totalité survit au 3ème mois, que la moitié est décédée au 6ème mois et qu'il ne reste aucun survivant au 12ème mois.

La survie moyenne est là légèrement supérieure avec 6,5 mois, les extrêmes se situent à 1-10 mois, la médiane à 7 mois.

- Pour les adéno carcinomes secondaires -

Nous n'avons pu étudier que 4 dossiers.

Au 3ème mois : un décès

Au 6ème mois : il ne restait que la moitié des malades.

Une seule survie à 12 mois. Tous les malades sont décédés au 16ème mois. Ce qui donne une survie moyenne de 6,5 mois comme pour les anaplasiques à petites cellules, une médiane à 9 mois, des extrêmes à 1 et 12 mois.
Mais nous ne pouvons rien conclure à partir d'une série de 4 malades.

DISCUSSION DES RESULTATS ET CONCLUSION

Nos chiffres apparaissent particulièrement bas, surtout pour les épidermoïdes, où nous n'observons qu'une moyenne de survie de 4,1 mois avec des extrêmes à 1-16 mois.

Si nous considérons les malades de cette série non décédés, nous avons 3 cas dont un qui présente une survie de 22 mois, les autres étant de 4 et 9 mois.

Si nous comparons ces résultats à ceux d'une série similaire étudiée par le Professeur L.ISRAEL récemment (Cf 50) nos chiffres leur sont inférieurs. Les chiffres sont pour 140 cancers bronchiques épidermoïdes :

- survie moyenne 6,6 mois
- médiane 6 mois
- survie extrême 1-25 mois

Tous les malades décédés.

La survie moyenne est donc supérieure de 2,5 mois à celle que nous avons obtenue. La médiane est également supérieure à la nôtre dans les mêmes proportions : 2 mois.

Pour les autres formes anatomo-pathologiques, les chiffres sont sensiblement identiques.

Comment expliquer une telle différence de 2 mois dans les résultats ?

La thérapeutique est identique dans les 2 cas, les mêmes produits sont employés, à des doses sensiblement similaires. Seule varie la périodicité des perfusions.

Pour le Professeur ISRAEL, les perfusions, après un mois de traitement d'attaque où leur fréquence est de une par semaine, elles se succèdent ensuite au rythme de une tous les 15 jours. Ce rythme est poursuivi indéfiniment, sans interruption. Il fut une époque, où le traitement était interrompu après un an. Cette technique a dû être abandonnée à cause des rechutes.

Dans notre travail, la fréquence des perfusions dans le traitement d'attaque fut la même, mais ensuite les perfusions furent espacées de 15 jours pendant environ 2 mois, puis espacées de 1 mois ensuite. Le traitement fut, de même, poursuivi indéfiniment.

Il semblerait que ce soit cette différence de périodicité qui soit cause de la différence de survie. Notre périodicité trop longue certainement influe sur la qualité des résultats, et nuit considérablement à l'efficacité du traitement.

Un autre facteur peut également intervenir dans nos résultats : l'âge moyen des malades. Celui-ci est particulièrement élevé dans notre série, avec la flèche de la courbe entre 59 et 69 ans. Le diagnostic de néoplasie est donc porté tardivement, ce qu' explique en partie le recrutement rural. Les cancers sont donc généralement fort développés et les métastases déjà étendues.

Malgré cela la thérapeutique semble efficace et l'étude du taux de réponse en apporte la preuve. Dans les cancers bronchiques sensibles à la thérapeutique, et qui voient l'image tumorale régresser sous traitement, la survie est supérieure à celle des cancers que n'influent les antimitotiques, de 3 mois.

- LES RESULTATS FONCTIONNELS - sont par contre plus satis - faisants. Après un mois de traitement, après le traitement d'attaque, la très grande majorité des malades présentent une transformation de leur aspect clinique.

Les signes fonctionnels qui avaient motivé leur hospitalisation : toux, pneumopathie traînante, ont disparu. L'état clinique s'améliore avec une reprise de poids, un moral meilleur. Généralement ils ne "se sentent plus malades".

Chez eux, ils conservent toujours, la très grande majorité, une activité physique. S'il n'y a pas de candidats à une reprise du travail, c'est plus en raison de l'âge que de l'état physique.

L'aggravation survient brutalement et le malade généralement est emporté en quelques jours. Il n'y a plus ces lentes extensions donnant des cachexies et des dyspnées particulièrement pénibles.

Nous pouvons dire qu'il y a nette amélioration du confort du malade, qui peut reprendre une vie familiale peu gênée par de courtes hospitalisations qu'il accepte, le plus souvent, de bonne grâce.

C O N C L U S I O N

TOLERANCE & RESULTATS
D'UNE POLYCHIMIOTHERAPIE PERIODIQUE
ETUDIES A PARTIR DE 138 CANCERS BRONCHIQUES

A partir de 138 cancers bronchiques hospitalisés du 1er JANVIER 1969 au 1er MAI 1972, nous avons étudié, après une rapide répartition entre les différentes rubriques, sexe, âge de survenue, formes antomo-pathologiques, la tolérance et les résultats d'une polychimiothérapie périodique, telle qu'elle fut préconisée par le Professeur Lucien ISRAEL en 1969.

Celle-ci consiste en l'administration de cinq produits antimitotiques : ENDOXAN, VELBE, RUFOCHROMOMYCINE ; METHOTREXATE, FLUORO URACILE, d'abord chaque semaine pendant 1 mois, puis pendant environ 2 mois tous les 15 jours, puis tous les mois pendant le reste du traitement.

1/ TOLERANCE

Nous avons considéré la toxicité des antimitotiques à l'égard des lignées sanguines; avant et après chaque traitement, une numération formule sanguine était pratiquée.

La perfusion d'antimitotiques était suspendue chaque fois que se révélait :

. soit une anémie inférieure à 3.500.000
. soit une leucopénie inférieure à 3.000
. soit une thrombopénie inférieure à 100.000

La tolérance fut bonne. Sur 110 malades ayant reçu une polychimiothérapie, 1 seul décès fut constaté, en rapport direct avec la thérapeutique.

Chez 52 cas, il y eut simple suspension du traitement :

- pour leucopénie surtout : 35 cas
- pour thrombopénie : 10 cas

Les interruptions furent brèves,

- le plus souvent 1 semaine : 24 fois
- 2 semaines : 20 fois

2/ RESULTATS

A) taux de réponse

- Chez 72 cas, ayant reçu uniquement de la polychimiothérapie et dont nous avons pu mesurer l'image radiologique, nous avons calculé le taux de réponse : l'évolution du produit de deux diamètres perpendiculaires de la tumeur, sous l'influence du traitement.

- Nous avons trouvé 34,7% de cas qui répondent à la thérapeutique, c'est-à-dire 34,7% de cas chez qui la régression de volume de la tumeur était supérieure à 25%.

Par contre, 65,2% de cas n'ont pas répondu au traitement, qui n'ont pas vu se modifier l'image tumorale sous la thérapeutique.

B) Survie

Dans ces deux groupes, nous avons ensuite apprécié la survie.

Pour ceux qui répondent, la survie moyenne fut de 6,9 mois contre 3,6 mois pour ceux qui ne répondent pas avec, en outre, des extrêmes de 1-16 mois contre 1-9 mois respectivement.

Donc une survie augmentée de plus de 3 mois pour les malades ayant répondu à la thérapeutique.

Nous pouvons conclure à une certaine efficacité de la polychimiothérapie.

Par contre, les résultats de l'étude de la survie selon les différentes formes anatomo-pathologiques sont plus discutables :

- Pour 32 épidermoïdes, survie moyenne : 4,1 mois avec extrêmes 1-16 mois

- Pour 6 anaplasiques à petites cellules : survie moyenne à 6,5 mois avec extrêmes 1-10 mois

- Pour 4 adénocarcinomes secondaires : survie moyenne à 6,5 mois avec extrêmes 1-12 mois.

Les deux derniers groupes sont peu représentatifs mais pour le premier, les cancers épidermoïdes, les résultats sont assez médiocres, moins bons que ceux obtenus sur 140 cas par le Professeur Lucien ISRAEL en 1971 ; survie moyenne 6,6 mois avec extrême à 1-25 mois.

Il se peut que cela soit dû pour partie à la moyenne d'âge de notre série, effectivement le pic de la courbe se situe entre 60 / 69 ans.

La thérapeutique en outre, pour des raisons techniques inhérentes à un Hôpital à clientèle rurale, ne fut pas

totalement appliquée selon les préceptes du Professeur Lucien ISRAEL qui préconisait des séances espacées de 15 jours jusqu'à la fin du traitement. Pour nous après deux mois de traitement - où la période de 15 jours était respectée - nous étions obligés de les espacer d'un mois, voire même un mois 1/2; ceci a certainement une incidence dans la qualité des résultats.

Que conclure de cette polychimiothérapie périodique telle quelle fut appliquée ?

Tout d'abord une parfaite innocuité, ens'entourant, bien sûr, d'examens hématologiques réguliers.

Une action objective certaine, comme le prouve l'étude du taux de réponse et de la survie accrue des malades ayant répondu au traitement.

Mais ce succès relatif doit être tempéré par le grand nombre de moins bons résultats que montre l'étude selon les différentes formes anatomo-pathologiques.

Il faut rappeler cependant que cette enquête très partielle n'a d'autre but que d'apporter sa modeste part aux travaux en cours sur les effets et les risques de la polychimiothérapie dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires et il faut espérer que la très large enquête actuellement en cours sous les auspices de l'organisation Européenne de Recherche sur le traitement des cancers, permettra d'aboutir à des conclusions plus élaborées et statistiquement valables.

Vu, le Président de Thése :

signé: B. KREIS .

Vu, le Doyen de la Faculté :

signé : F. DELBARRE.

Vu et Permis d' Imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris

signé : MALLET.

- BIBLIOGRAPHIE -

1. ADELBERGER L.

Place de la polychimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique primitif.

Z. Erkr. Atmungs organe
Juil. 1971, 134 , n° 1, 407-412, 5 fig.

2. AKOUN G.

La chimiothérapie du cancer du poumon et ses accidents.

Antenne Méd., 1967-1968, 4 - 5, n° 3, 81-88.

3. BATTESTI J.P

Polychimiothérapie des cancers broncho-pulmonaires (à propos de 21 cas.

Poumon et Coeur, 1968, 24, n° 1, 27-31

4. BAUDOIN R., GAILLOT M.J. et JACQUES G.

Polychimiothérapie au cours des polymitoses broncho-pulmonaires

Thérapie, Juil.-Août 1968, 23, n° 4, 961-970 (Bibliogr.)

5. BARIETY M., DELARUE J., PAILLAS J., RULLIERE R.

Les Carcinomes bronchiques primitifs.

Masson et Cie, 1967.

6. BROCARD H. et AKOUN G.

Les résultats de la polychimiothérapie d'attaque des cancers broncho-pleuro-pulmonaires. La phytchémaglutinine dans la prévention et le traitement des accidents hématologiques des anti mitotiques.

Poumon et Coeur, 1968, 24, n° 1, 33-38.

7. BROCARD H., AKOUN G., TURPIN G. et GENDRE J.C.

Le traitement d'attaque des cancers broncho-pleuro-pulmonaires par la polychimiothérapie sous la protection de phytohémagglutinine.

B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, 118, n° 2, 139-156, 9 tabl. (Bibliogr.)

8. BOURDIN J.

Etat actuel et perspectives de la chimiothérapie du cancer bronchique.

Rev. Tub., 1962, 26, n° 12 bis, 151-159.

9. BOURDIN J.S. et GILBERT J.

Que faut-il attendre du traitement médical dans le cancer bronchique ?

Vie Méd., Mai 1963, 44, n° 5, 707-714

10. BOUVIER J.B. et THENOT A.

Le traitement médical des cancers bronchiques.

Evol. Méd., Juil.-Août-Sept. 1964, 8, n° 3, 221-225

11. CACCIAVILLANI B. et SEREMBE M.

La chimiothérapie des tumeurs broncho-épithéliales malignes primitives.

Lutta contro Tub., Janv-Fév. 1964, 34, n° 1-2, 127-146 (Bibliogr.)

12. CLEMENT F.

Place de la chimiothérapie dans le traitement du carcinome bronchique.

Praxis, 1er Av. 1969, 58, n° 13, 348-400, 6 fig. (texte français)

13. CLEMENT F.

Place de la chimiothérapie dans le traitement des Carcinomes bronchiques.

Méd. et Hyg., 21 fév. 1968, 26, n° 813 201

14. COMBES P.F. et DOUCHEZ J.

Expression graphique de la croissance tumorale et ses modifications par les thérapeutiques.

Rev. Tub. Pulm., av.-mai 1970, 34, n° 3, 370-376, 5 fig. (Bibliogr.)

15. CONSTANT P.

La chimiothérapie des Carcinomes bronchiques, méthodes, indications, résultats.

Vie Méd., mai 1969 (4), 50, n° 20, 2607-2610.

16. DECROIX G.

Quelles médications antimitotiques peut-on employer en cas de cancer bronchique ?

Vie Méd. (cancer bronchique), av. I970, 5I, n° 13, 1953-1962.

17. DECROIX G. et SORS Ch.

Les associations de composés chimiothérapiques dans le traitement du cancer du poumon. Etude de 173 cas.

Sem. Hôp. Paris, 20 Nov. I968, 44, n° 48, 2933-2939 (Bibliogr.)

18. DECROIX G., SORS C., FELDMAN A. et FOURNIER M.

Résultats d'un nouvel essai de polychimiothérapie prolongée des cancers broncho-pulmonaires inopérables (à propos de 173 cas)

B.M. Soc. Hôp. Paris, 1968, 119, n° 2,169-178 (Bibliogr.)

19. DOLD U.

Traitement cytostatique du cancer bronchique.

Dtsch. Med. Wschr., 14 av. 1972, 97, n° 15, 618-619 (Bibliogr.)

20. Etude de la chimiothérapie cytotoxique, adjuvant à la chirurgie dans le cancer bronchique.

Bul. Med. J., 22 Mai 1971, 2, n° 5759, 421-428, 6 tabl. (Bibl.)

1. FAZIO M., MINETTO E., CAVALLERO P. et SARTORIS S.

La polychimiothérapie dans le cancer des bronches.

Minerva méd., 9 Juin 1970, 61, n° 46, 2567-2570, 5 fig.(Bibliogr.)

2. FLAMANT R.

Les cancers du poumon, cancers pour lesquels il n'est pas démontré que la chimiothérapie prolonge la durée de la vie.

B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1968, 119, n° 2, 159-168 (Bibilogr.)

3. FREOUR P., GERMOUTY J. et NACEF T.

Polychimiothérapie des cancers bronchiques pulmonaires inopérables, expérience du Centre de Pneumo-phtisiologie de BORDEAUX

Poumon et Coeur, 1968, 24, n° 1, 47-51.

4. GENEVRIER R. et GOULETQUER J.

Essai de polychimiothérapie des cancers inopérables (à propos de 71 cas).

Poumon et Coeur, 1968, 24, n° 1, 53-57.

5. GERNEZ-RIEUX Ch., VOISIN C., MARQUET V. et WALLAERT C.

Possibilités et limites de la chimiothérapie dans le cancer du poumon.

Rev. Praticien, 21 Janv. 1963, 14, n° 3, 259-274, (Bibliogr.)

6. GOULETQUER J.M.

Traitement polychimiothérapique des cancers primitifs bronchopulmonaires et pleuraux inopérables (A propos de 26 cas).

Thèse Paris, 1967, n° 234, 72 pages.

7. GRENVILLE, MATHERS R. et TRENCHARD H.J.

Les substances cytotoxiques dans le cancer des bronches.

Lancet, 5 déc. 1964, 2, n° 7371, 1200-1201.

8. HARAIS M.S.

La chimiothérapie du cancer du poumon.
Résultats selon les doses, les corps employés et leur association.

J. Internat. Coll. Surgeons, Nov. 1960, 34, n° 5, 666-673, 7 fig. (Résumé français).

9. HECHT A.

Traitement combiné et cytostatique du cancer bronchique.

Pneumologie, 1971, 145, 156-164 (Bibliogr.) (Texte allemand).

0. HIGGINS G.A. Jr et WOLF J.

Chimiothérapie et cancer du poumon : état actuel.

J. Thor. Cardio-vasc. Surg., mars I966, 5I, n° 3, 449-454, (Bibliogr.)

1. HUGHES F.A. Jr, HIGGINS G. et BEEBE G.W.

L'état actuel de l'adjuvant chirurgical : la chimiothérapie pour cancer pulmonaire.

J.A.M.A., 25 Avr. 1966, 196, n° 4, 343-344.

2. HUGHES F.A. et HIGGINS G.

Etudes chimiothérapiques du cancer du poumon dans les services chirurgicaux d'une Administration de vétérans. Etat actuel.

J. Thor. Surg. , Sept. I962, 44, n° 3, 295-304, 8 fig. (Bibliogr.)

3. ISRAEL L. et DEPIERRE A.

Peut-on espérer de longues survies de la polychimiothérapie du cancer bronchique ?

Vie méd. (Cancer bronchique), Av. I970, 5I, n° I3, 1969-1973 (Bibliogr.)

4. ISRAEL L., DEPIERRE A. et CHEHINIAN P.

Que peut-on attendre de la polychimiothérapie dans le cancer bronchique ?

Vie méd. (cancer bronchique), Av. I970, 5I, n° 13, 1965-1967.

5. ISRAEL L., DUCHATELLIER M. et CHAHINIAN P.

Les tumeurs mesurables broncho-pulmonaires comme moyen d'évaluation de la chimio résistance et du coefficient de prolifération cellulaire. Conséquences thérapeutiques.

Presse Méd., 23 Mai 1970, 78, n° 25, 1137-1140 (Bibliogr.)

6. ISRAEL L. et CHEHINIAN P.

Expression et conséquences de la croissance exponentielle des tumeurs.

Rev. Tub. Pneumol., Av.-Mai 1970, 34, n° 3, 377-383, 9 fig.

7. ISRAEL L., DEPIERRE A., CHAHINIAN et LEBOURGEOIS J.

Expérience avec la polychimiothérapie palliative de 228 cas non mesurables et 52 cas mesurables de tumeurs intra pulmonaires.

Z. Erkr. Atmungs organe, Juil. 1971, 134, n° I, 417-418.

8. ISRAEL L.

La polychimiothérapie des cancers bronchiques.

Progr. Méd. (Paris), Janv. 1971, 99, n° 1-2, 23-27 (Bibliogra)

9. ISRAEL L., DELOBEL J. et BERNARD E.

Résultats de la polychimiothérapie anti cancéreuse appliquée de façon prolongée dans le cas de cancers bronchiques et pulmonaires.

B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, 116, n° 8, 803-810.

0. ISRAEL L., REBOUL R., WELL J., DONG P. et BERNARD E.

Essai de polychimiothérapie anticancéreuse dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires inopérables.

J. Franç. Méd. Chir. Thor., Janv. 1965, 19, n° 1, 17-33 (Bibliogr)

1. ISRAEL L., DELOBEL J. et BERNARD E.

Résultat de la polychimiothérapie anticancéreuse appliquée de façon prolongée dans le cas de cancers bronchiques et pulmonaires.

J. Méd. Chir. prat., fév. 1966, 137, n° 3, 99-105.

2. ISRAEL L., SORS C. et BERNARD E.

La polychimiothérapie prolongée des cancers broncho-pulmonaires inopérables. A propos de 165 cas.

Semaine Hôp. Paris, 14 Juin 1966, 42, n° 29/6, 1825-1829 (Bibliog.)

3. ISRAEL L. et Coll.

91 cas de polychimiothérapie simultanée continue dans les cancers du poumon inopérables.

Presse Méd., 13 Mars 1965, 73, n° 13, 701-704 (Bibliogr.)

4. ISRAEL L., DELOBEL J. et BERNARD E.

De la polychimiothérapie prolongée des cancers broncho-pulmonaires. A propos de quelques observations.

Lille Méd., fév. I966, 11, n° 2, 237-244, 15 fig. (Bibliogr.)

5. ISRAEL L. et DEPIERRE A.

Quarante cas de cancers thoraciques avancés. Traitement ambulatoire de 1 à 3 ans par une association de cytostatiques.

J. Franç. Méd. Chir. Thor., fév.Mars 1969, 23, n° 2, 175-185, 12 tabl. (Bibliogr.)

6. ISRAEL L. et Coll.

Expérience préliminaire d'association Chirurgie-polychimiothérapie dans les cancers bronchiques.

Ann. Chir. Thor. Cardio-vasc. 7, n° 2, C. 479/C.T I95-C. 482/C.T. 198 (Bibliogr.)

7. ISRAEL L. et BERNARD E.

218 cas de polychimiothérapie prolongée dans des cancers avancés (surtout broncho-pulmonaires). Modalités et résultats.

Poumon et Coeur, I968, 24, n° I, 63-68, 5 tabl.

8. ISRAEL L. et BERNARD E.

Méthodes et résultats de la polychimiothérapie continue dans les cancers broncho-pulmonaires inopérables.

Entretiens de Bichat (Thérapeutique) I966, 47-49, Expansion Scient. Franç. Edit., Paris.

9. ISRAEL L.

Intérêt de l'association systématique de Méthyl-6-Prednisolone Hemisuccinate aux chimiothérapeutiques anti cancéreuses prolongées.

Centre Ouest Médical 1969, n° 4, 27-31.

50. ISRAEL L., DEPIERRE A., CHAHINIAN A.

Combination Chimiothérapy fér 418. Cases of advanced cancer.

CANCER May 1971, 27, n° 5, 1089-1093

51. JOUAN J.C.

Contribution à la justification de la polychimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique primitif.inopérable (A propos de 150 Observations)

Thèse Paris, I967, n° 167, 28 pages.

52. KARRER K.

Importance des doses et de la durée de la prophylaxie chimiothérapique des récidives du cancer bronchique.

Z. Erkr. Asmungs organe, Juil. I97I, 134, n° 1, 419-423, 6 fig.

53. KARRER K., SIGHART H. et WABKA E.

A propos de la chimiothérapie du carcinome bronchique inopérable.

Prax. Pneumol., Av. I97I, 25, n° 4, 220-230 (Résumé français)

54. LAMBARD D.

La polychimiothérapie prolongée des cancers (principalement bronchiques) : Paris 11 Fév. I966.

Presse méd., 23 Av. I966, 74, n° 21, 1089-1090.

55. LEBLANC M. et COMBET J.

Le traitement médical des cancers bronchiques primitifs.

Rev. Méd. Dijon, déc. I966, 1, n° 4, 205-207.

56. LEMENAGER J., FOUBERT C. et NEEL J.P.

Essai clinique de polychimiothérapie des cancers broncho-pulmonaires inopérables.

Poumon et Coeur, 1968, 24, n° 1, 77-8I.

57. LEVI-VALENSI P. et Coll.

Polychimiothérapie des cancers bronchiques.
Résultat d'une enquête portant sur I08 sujets.
Intérêt de la chimiothérapie ambulatoire.

J. Franç. Méd. Chir. Thor., fév.Mars I969, 23, n° 2, 199-214, 5 tabl.

8. MANNES P.

Place de la polychimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique primitif.

Z. Erkr. Atmungs organe, Juil. I97I, 134, n° 1, 413-414/

9. MANNES P., DERRICKS R., MOENS R. et HEYNEN E.

Polychimiothérapie des tumeurs thoraciques; perspectives en fonction des connaissances nouvelles en cinétique cellulaire.

J. Franç. Méd. Chir. Thor., fév. Mars I969, 23, n° 2, 187-198, 5 fig. (Bibliogr.)

0. MANNES P., DERRICKS R., MOENS R. et HEYNEN E.

La polychimiothérapie antinéoplasique en pathologie thoracique.

Poumon et Coeur, I968, 24, n° 1, 83-9I, 7 tabl.

1. MENDEZ F.L. Jr, MAURER E.R.P. et FRECKMAN H.A.

Effets des agents chimiques sur le cancer des bronches.

Arch. Surg., Juil. I963, 87, n° 1, 147-153, (Bibliogr.)

2. MIGNON A., TOURNANT A. et MEYER H.

Essai de traitement du cancer bronchique par la chimiothérapie.

Poumon et Coeur, I968, 24, n° 1, 93-96

3. MIGUERES J., HOVER A. et LEVY A.

Trois ans de polychimiothérapie des cancers pleuro pulmonaires A propos de 95 observations.

Poumon et Coeur, I968, 24, n° 1, 97-I02.

4. MILOCHEVITCH R.

Principales associations thérapeutiques : tactique générale de traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

Vie Méd., mai I969, (4), 50, n° 20, 2611-2614.

5. MOLINA C. et CHEMINAT J.C.

La chimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique.

Antenne Méd., I966, 3, n° 3, I09-II4.

6. MONTMINY L. et CERRUTI F.R.

Polychimiothérapie des cancers broncho-pulmonaires : compte rendu de recherches cliniques.

Un. Méd. Canada, Août 1972, 101, n° 8, 1561-1567 (Bibliogr.)

7. MOUNTAIN C.F.

Chimiothérapie comme adjuvant dans le traitement des carcinomes bronchiques.

Acta Chir. Belg. , Av. 1971, 70, n° 4, 351-364 (Bibliogr.) (Résumé français).

68. MORERE P. et Coll.

Polychimiothérapie des cancers broncho-pulmonaires.

Poumon et Coeur, 1968, 24, n° 1, 111-116, 6 tabl.

69. Polychimiothérapie des cancers broncho-pleuro-pulmonaires sous protection de phytohémagglutinine.

Méd. et Hyg., 28 Fév. 1968, 26, n° 814, 218-219.

70. REBOUL A.R. et LEWEST G.

Modalités et résultats de la polychimiothérapie anticancéreuse dans 73 cancers broncho-pleuro-pulmonaires avancés.

Poumon et Coeur, 1968, 24, n° 1, 117-123.

71. RIECHE K.

Place de la chimiothérapie dans le traitement du cancer bronchique primitif.

Z. Erkr. asmungs organe, Juil. 1971, 134, n° 1, 407.

72. RODRIGUEZ A.R., RODRIGUEZ H.D., CALDERON E.P., SANTA MARIA J.E. et JIMENEZ O.P. Sr.

Dose minimale utile de cytostatiques associés dans le traitement du cancer pulmonaire inopérable.

Poumon et Coeur, 1968, 24, n° 1, 125-127.

73. ROSNIT B.

Cancer bronchique stades III et IV.
Palliation par chimiothérapie.

J.A.M.A., 6 Juin I966, I96, n° I0, 848-849.

74. SORS C., EVEN R., VIBERT J. et SRAER J.C.

Considération sur la polychimiothérapie anticancéreuse continue et prolongée dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire primitif. A propos de deux observations.

B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, I965, 116, n° 8, 811-822.

75. SORS C. et DELOBEL J.

La polychimiothérapie des cancers anaplasiques à petites cellules.

Rev. Tub., Juil - Août 1966, 30, n° 7-8, 836-843.

76. SORS C. et BRIBET F.

Considérations sur la polychimiothérapie continue et prolongée des cancers broncho-pulmonaires. A propos de 3 observations.

Lille Méd., fév. I966, 11, n° 2, 245-253, 7 fig.

77. THIBAULT Ph.

Traitement médical des carcinomes bronchiques.

Presse Méd., 6 Janv. I968, 76, n° 1, 46.

78. VALENSI S.

Observations sur le traitement du cancer broncho-pulmonaire par diverses méthodes de mono et de polychimiothérapie.

Minerva méd., 14 Nov. I97I, 62, n° 86, 4227-4232 (Bibliogr.)

79. VAN HOVE N. et VAN DER STRAETEN M.

Traitement du cancer bronchique inopérable par une association antimitotique.

Acta Clin. Belg., I966, 21, n° 4, 272-282 (Bibliogr.) (résumé Français).

80. WIECZORKIEWICZ A. et SNIECKI J.

Sensibilité du cancer bronchique pavimenteux à la chimiothérapie.
Polski Tygod. Lek., 27 Juin I966, 21, n° 26, 993 (Bibliogr.)

81. WURNIG P.

Variations des problèmes cliniques soulevés par le cancer bronchique au cours des dix dernières années.
Résultats de la prophylaxie des récidives par la chimiothérapie.
Méd. Klin., I° Juin I962, 57, n° 22, 973-975 (Bibliogr.)